Opiate mit selektivem Wirkungsspektrum, die Sedierung und Analgesie, aber keine Atemdepression verursachen

— eine Studie am wachen Hund —

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Dylla

1983

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. Zindler

und der

Abteilung für zentrale Diagnostik der Universitätskliniken Essen,
Klinik für Psychiatrie
Direktor: Professor Dr. med. Engelmeier

Opiate mit selektivem Wirkungsspektrum, die Sedierung und Analgesie, aber keine Atemdepression verursachen – eine Studie am wachen Hund –

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Klaus Dylla
1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.: Prof. Dr. Brüster

1. Berichterstatter
gez.: Priv.-Doz. Dr. Freye

2. Berichterstatter
gez.: Priv.-Doz. Dr. Dr. Borchard

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Einleitung und Fragestellung 1

2. Methodik

2.1 Versuchsaufbau und Meßparameter 9

2.2 EEG-Analyse 10

2.3 Versuchsablauf 12

2.4 Datenanalyse und statistische Auswertung 14

3. Ergebnisse

3.1 Kreislauf- und Atemeffekte unter steigenden Bremazocine-Dosen 15

3.2 EEG-Effekte unter Bremazocine 17

3.3 Somato-sensorisch evozierte Potentiale unter Bremazocine 20

4. Diskussion 22

5. Methodenkritik 27

6. Tabellen 28

7. Zusammenfassung 31

8. Literaturverzeichnis 32

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543914_0046

Opiate mit selektivem Wirkungsspektrum, die Sedierung und Analgesie, aber keine Atemdepression verursachen
- eine Studie am wachen Hund -

---

1. Einleitung

Opiate mit starker analgetischer Wirkung, als deren Prototyp das Morphin zu erwähnen ist, zeigen bekanntlich neben ihrer analgetischen Wirkung charakteristische Begleiteffekte, die eine umfassende therapeutische Anwendung verhindern. An erster Stelle steht die zentral induzierte Atemdepression und die euphorisierende Komponente. Letztere führt bei längerem Gebrauch der Substanz zur physischen und psychischen Abhängigkeit, verbunden mit der Notwendigkeit, die hierfür notwendige Dosis zu steigern. Eine Atemdepression dagegen kann schon durch eine einmalige hohe Dosis induziert werden. Diese Nebenwirkungen wie Atemdepression, Toleranzentwicklung, aber auch Obstipation und Suchtentwicklung finden sich nicht nur beim Morphin und seinen Abkömmlingen sondern auch bei den synthetischen Analgetika, wobei z. B. das Fentanyl eine analgetische Potenz etwa 200-300mal der von Morphin aufweist (Janssen et al., 1963). Da diese enge Koppelung erwünschter und unerwünschter Wirkungen der zentralen Analgetika als naturgegeben angenommen wurde, hat sich in der Pharmakotherapie der Schmerzen eine gewisse Resignation breit gemacht, so daß Opioide nur bei strenger Überwachung verordnet werden sollen. Während die Wirkweise der zentralen Analgetika durch die selektive Interaktion mit spezifischen Bindungsstellen im ZNS nachgewiesen werden konnte, werden periphere Wirkungen, insbesondere gastro-intestinale Effekte, wie verminderte Peristaltik und eine Einschränkung der Hormonsekretion von Somatostasin und Sekretin, eine Hemmung exokriner Pankreasfunktion sowie die Wassersekretion in das Intestinallumen durch Opiatrezeptoren gesteuert (Hughes, 1981). Für die zentral-analgetische Wirkung der Opioide sind spezifische Bindungsstellen im Bereich der Schmerzleitung, dem tractus spinothalamicus verantwortlich (Abb. 1).

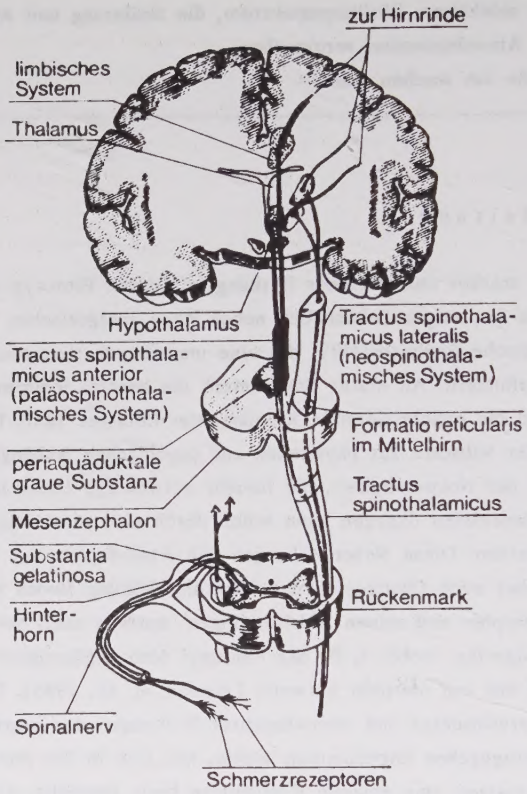


Abb. 1: Der Verlauf der Schmerzleitung im ZNS ist dadurch charakterisiert, daß er besonders dicht mit Opiatrezeptoren angereichert ist.

So finden sich nach autoradiographischen Untersuchungen besonders viel Opiatbindungsstellen im Hinterhorn des Rückenmarks, der substantia gelatinosa, wo die Schmerzleitung ihre erste Umschaltung erfährt (Pert und Snyder, 1973). Von hier zieht der tractus spinothalamicus auf der kontralateralen Seite des Rückenmarks nach cranial und teilt sich auf in das entwicklungsgeschichtlich alte paleospinothalamische Leitungssystem, welches besonders die dumpfen Schmerzkomponenten leitet und durch Umschaltung

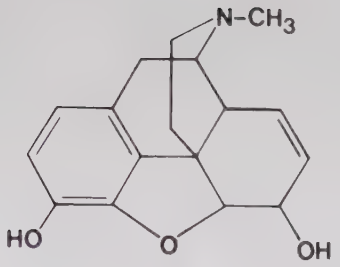
auf das limbische System dem Schmerz einen negativen Charakter verleiht. Im limbischen System ist der nucleus amygdalae (Mandelkern) durch eine dichte Anreicherung von Opiatbindungsstellen charakterisiert, wodurch die euphorisierende Komponente von Opioiden gedeutet werden kann. Die zweite Schmerzleitung, das neospinothalamische Leitungssystem, ist entwicklungsgeschichtlich jüngeren Datums, erfährt seine Umschaltung in den medialen Thalamuskernen, von wo aus afferente Fasern zu den sensorischen Arealen der Großhirnrinde ziehen, so daß der Schmerz lokalisiert werden kann. Spezifische Opiatbindungsstellen finden sich aber auch in der area postrema, die möglicherweise für Emesis und Atemdepression verantwortlich gemacht werden kann, sowie im nucleus tractus solitarii und dem nucleus dorsalis nervi vagi, den Kernarealen für die Kreislaufregulation, wodurch die opiat-charakteristische Bradycardie und Hypotension eine Erklärung findet (Herkenham und Perth, 1980). Der dichten Anreicherung von Opiatrezeptoren im corpus striatum schreibt man die Extrapyramidalsymptomatik zu, so daß eine unter Morphin gelegentlich zu beobachtende Muskelrigidität verständlich wird (Kuschinsky, Hornykiewicz, 1972). Jedoch auch in die Regulation des Endokriniums greifen die Opiate ein, indem über spezifische Bindestellen im Hypothalamus und in der Hypophyse ein Anstieg von STH und ADH und ein Abfall von FSH und LH verursacht wird (Holaday, Loh, 1979).

Eine differenziertere Betrachtung dieses weiten Wirkspektrums der verschiedenen Opiate und ihrer Abkömmlinge ergibt jedoch, daß bei gleichem Gesamtspektrum die verschiedenen Opiate graduelle Unterschiede in ihren Wirkungen aufweisen (Abb. 2). So ist z. B. beim Diazethylmorphin (dem Heroin) die analgetische Wirkung gegenüber dem Morphin verstärkt. Desgleichen verhalten sich Euphorie, Suchtpotential und Toleranzentwicklung. Obstipation, Nausea und Erbrechen sind demgegenüber stark reduziert.
Bei Pethidin (Dolantin) jedoch ist die analgetische Wirkung im Vergleich zu Morphin stark abgeschwächt, die Euphorie aber noch intensiv ausgebildet. Wesentlich reduziert hierbei sind auch die obstipierenden Eigenschaften und die Erzeugung von Nausea und Erbrechen.
Codein dagegen besitzt eine mäßige analgetische Wirkung bei geringen euphorisierenden Eigenschaften. Entsprechend gering ist auch seine Tendenz

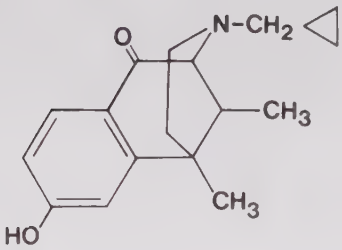
	Morphin	Diazethyl-morphin	Pethidin
Analgesie	++	+++	+
Euphorie	++	+++	++
Dysphorie	+	ø	(+)
Toleranzentwicklung	++	+++	+
Abhängigkeit	++	+++	+
Nausea, Erbrechen	++	(+)	+
Obstipation	++	(+)	(+)

Abb. 2: Graduelle Unterschiede von drei verschiedenen Morphinantagonisten bei gleichem Gesamtspektrum (nach Flohe, 1978).
Die Synopsis stellt nur einen grob orientierenden Überblick der verschiedenen Wirkungsspektren dar und ist nach den Angaben einschlägiger Pharmakologiebücher erstellt worden. Eine exakte quantifizierende Bewertung verbietet sich schon wegen des Fehlens von Vergleichsuntersuchungen.

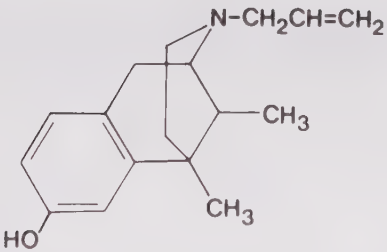
zur Sucht- und Abhängigkeitsentwicklung. Dagegen ist jedoch die antitussive Wirkung stark ausgebildet, während im Vergleich zum Morphin Obstipation und Atemdepression vermindert sind. Eine differenziertere Wirkweise der Opiate wurde von Martin und Mitarbeitern (1976) am chronisch-spinalen Hund herausgearbeitet. So führte Morphin zu den bekannten Symptomen wie Bradycardie, Miosis, Atemdepression, Hypothermie und Analgesie, Effekte, die - so postulierte er - durch eine selektive Interaktion mit sog. μ-Rezeptoren vermittelt werden. Der Benzomorphanabkömmling Ketocyclazocine (Abb. 3) dagegen induzierte in Verbindung mit einer Analgesie eine ausgeprägte Sedierung, wobei die morphintypische Atemdepression nicht nachweisbar war. Diese Wirkeffekte wurden einer Interaktion mit den sog. kappa-Rezeptoren zugeschrieben. Das N-Allynormetazocine (SKF 10047, Abb. 3) dagegen führte zu keiner Analgesie, jedoch zu exzitativen Symptomen mit Tachycardie, Tychypnoe, Mydriasis und Hypertonus, Effekte, welche einer Wechselwirkung mit sog. Sigma-Rezeptoren zugeordnet werden (Abb. 4).



Morphin



Ketocyclazocin



SKF 10047
N- Allynormetazocin

Abb. 3a: Die chemische Struktur verschiedener Opioide, die in unterschiedlicher Weise eine Präferenz für verschiedene Opiatbindestellen aufweisen.

OPIAT - REZEPTOREN		
μ	Bindung von Opiaten mit diesem Rezeptor führt zur zentralen Hemmung	– Analgesie – Atemdepression – Hypothermie – Bradycardie – Euphorie Miosis
K	Bindung von Opiaten mit diesem Rezeptor führt zur Sedierung	– fehlende Atemdepression – Analgesie – Sedierung
σ	Bindung von Opiaten mit diesem Rezeptor führt zur zentralen Stimulierung	– fehlende Analgesie – Tachypnoe – Tachycardie – Mydriasis – Nausea – Halluzinationen

Abb. 4: Das Konzept der verschiedenen Subpopulationen von Opiatbindestellen, wie es von Martin und Mitarbeitern (1976) erstellt worden ist; Bindung mit einem Opiatrezeptor induziert ganz spezifische Wirkeffekte.

Von anaesthesiologischer Sicht her betrachtet, erscheinen Substanzen mit vorzugsweise kappa-spezifischem Wirkspektrum von Interesse zu sein, da sie neben einer Analgesie und einer Sedierung keine Atemdepression induzieren. So demonstrierten besonders Abkömmlinge aus der 9,9-dimethyl-benzomorphan-Reihe bei der pharmakologischen Charakterisierung interessante Eigenschaften, indem sie bei fast fehlendem Suchtpotential (Hutchinson et al. 1975) keine Atemdepression beim Tier induzierten (Römer et al., 1980). Besonders ein Abkömmling aus dieser Reihe, das Bremazocine, zeigte im Brennstrahltest eine analgetische Potenz, die etwa dem Doppelten der von Morphin entsprach. Im Gegensatz zu einem anderen, schon in der Klinik eingeführten Benzomorphanderivat, dem Pentazocin (Fortral), unterscheidet sich diese Substanz durch eine Ethylgruppe in der 5. Position, sowie einer Hydroxygruppe am N-ständigen Cyclopropylmethyl-Rest (Abb. 5).

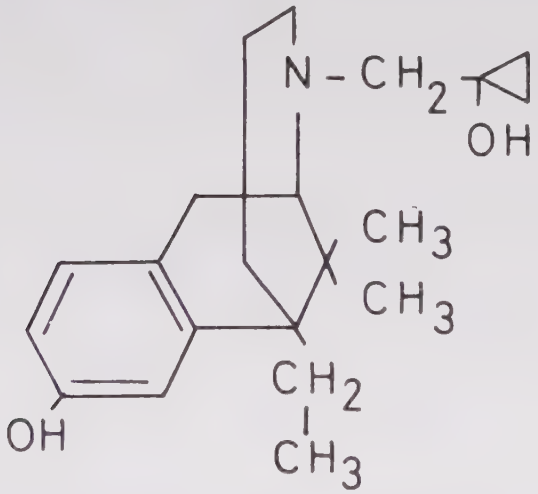


Abb. 5: Die chemische Formel des kappa-spezifischen Agonisten Bremazocine
2-(1-hydroxy-cyclopropylmethyl)-5-ethyl-9-9-dimethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan

Zur weiteren Abklärung, ob dieses neurartige Opioid von potentiellem Interesse für die klinische Anwendung ist, erfolgte die Untersuchung der Substanz in Bezug auf seine Auswirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, arterielle Blutgase und kortikaler Aktivität beim Hund.

Folgende Fragestellungen waren hierbei von Interesse:

1. Führen kumulative Dosen des Benzomorphanabkömmlings zu Kreislaufveränderungen, atemdepressorischen Effekten oder Veränderungen in der Körpertemperatur?

2. Wie ist das Vigilanzniveau unter Bremazocine zu beurteilen?

3. Ist das Opiat in der Lage, eine ausreichende Analgesie zu vermitteln?

4. Mit welchen hypothetischen Bindestellen interagiert das Opioid?

2. Methodik

2.1 Versuchsaufbau

Zehn nicht prämedizierte, wache Bastardhunde mit einem Gewicht zwischen 20 und 25 kg wurden nach einer dreiwöchigen Trainingsphase dahingehend konditioniert, ohne Zwang in linker Seitenlage liegen zu bleiben. Zur Messung des arteriellen Blutdruckes wurde die arteria femoralis punktiert und die Punktionskanüle an einen Statham P320Db Druckwandler angeschlossen, wobei die arterielle Blutdruckkurve über einen Verstärker auf Registrierpapier kontinuierlich aufgezeichnet (Mingograph, Fa. Siemens-Elema) wurde.

Über thorakal angebrachte Klebeelektroden wurde das EKG (Abteilung II) aufgenommen und die QRS-Komplexe zur Errechnung der Herzfrequenz/Minute integriert (Fa. American Optical Monitor). Gleichzeitig dienten die Klebeelektroden am Thorax dazu, die mit den Thoraxexkursionen einhergehende Impedanzänderungen zu erfassen, woraus die Atemfrequenz/Minute errechnet wurde (Fa. American Optical Monitor).

Während des Versuches wurden wiederholt arterielle Blutgasproben aus der kanülierten Femoralarterie entnommen und auf ihren Gehalt an pO_2, pCO_2 und pH hin untersucht (SEN, Analyzer).

2.2 EEG-Analyse

Die Ableitung der frontalen elektrischen Hirnaktivitäten erfolgte über Silber/Silberchlorid-Napfelektroden, die mit Hilfe von Kollodion in der Frontalregion, Position C_2-$C_{3'}$ fixiert wurden. Die Aufzeichnung der elektrischen Hirnströme erfolgte über ein EEG-Schwarzer Gerät, welches im Nebenschluß die Signale auf Magnetband (1/2 Zoll, Philipps Analog 7) speicherte, so daß später nach visueller Artefakteliminierung charakteristische Phasen für die computergesteuerte Fast-Fourier Transformation (Plurimat-S) herangezogen werden konnten.

Zur primären Artefaktunterdrückung wurde am EEG-Schwarzer Gerät ein Hochpassfilter von 0.3 und eine Frequenzbegrenzung von 30 Hz gewählt.

Artefaktfreie 200s lange EEG-Epochen wurden nach anfänglicher Signalkonditionierung über einen aktiven Frequenzpassfilter (Krohn und Hite, Modell 3343, Typ Butterworth, mit einem Frequenzbereich zwischen 0,25 und 30 Hz) zur Power-Spektralanalyse einem digitalen, computergesteuerten Signal-Analyzer (Plurimat-S) zugeführt.

Die hierbei gewonnenen Spektren wurden herangezogen, um den Wachheitsgrad zu bestimmen. Vom Programm her war der Computer ausgelegt, das EEG-Spektrum in verschiedene Frequenzbänder zu zerlegen:

14	- 20	Hz	= beta-Band = wach
9	- 13	Hz	= alpha-Band = dösig, schläfrig
4,1	- 8	Hz	= theta-Band = oberflächlicher Schlaf
0,25	- 4	Hz	= delta-Band = tiefer Schlaf

Die Poweranteile der Frequenzbänder werden auch mit dem Synonym "Leistung" bezeichnet.

Da Opiate charakteristischerweise öfters einen Abfall der Körpertemperatur induzieren, wurde gleichzeitig die Rektaltemperatur der Tiere über eine eingefettete Temperatursonde kontinuierliche registriert.

Zur Bestimmung der analgetischen Tiefe sowie zur Differenzierung des möglichen spinalen bzw. supraspinalen Angriffsortes wurden somatosensorisch evozierte Potentiale (SS-EVP) abgeleitet. Das somatosensorisch evozierte Potential vermittelt einen Einblick in die Leitungsfunktion der großkalibrigen, sensiblen Fasern peripherer Nerven, der Hinterstränge des Rückenmarkes, der medialen Schleife des Hirnstammes und der thalamokortikalen Projektionsbahnen (Abb. 1). Die Hirnpotentiale wurden hierbei über zwei Oberflächenelektroden von der Kopfhaut des Tieres abgeleitet, wobei die Positionierung der "aktiven Elektrode" über den gyrus postcentralis in P_Z einige Millimeter hinter der Interauricularlinie und die indifferente Elektrode an der Stirn in P_4 erfolgte. Innerhalb der ersten 30-70 msec nach dem somatosensorischen Reiz (Reizgerät Typ Medelec, Rechteckreiz, 0,5 msec Dauer, 50 mA Intensität, nicht randomisiert, alle sec, 80mal über den nervus medianus der rechten Vorderpfote) ließ sich so der Zeitpunkt der primären kortikalen Antwort ableiten, d. h. dort, wo der Reiz am Kortex ankam.

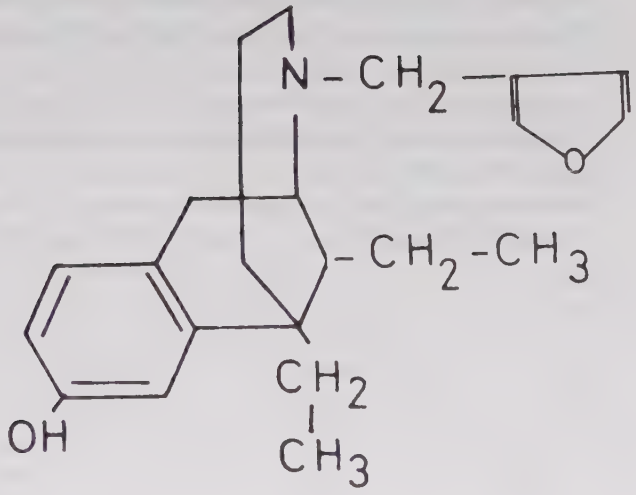
Eine Amplitudenminderung bzw. eine Latenzverschiebung nach Aufsummierung einzelner EEG-Ausschnitte von 400 msec Dauer nach dem Reiz (averaging) mit Hilfe eines Rechners (Plurimat-S) ist als funktioneller Ausfall afferenter Leitungsbahnen zu werten. Während bei den frühen Deflektionen nach dem Reiz (bis zu 70 msec) als Wirkort spinale Zentren angesehen werden können, weist eine Verschiebung der Latenz (120 msec) auf einen kortikalen Wirkort hin (Chapman und Benedetti 1979, Vogel 1981, Rhodewald et al. 1982).

Bei der Beurteilung der Deflektionsrichtung wird die positive Zacke (Welle) mit "P" bezeichnet, die negative mit "N", wonach die dazugehörige Zeit (ms) nach dem Reiz als Fußnote zu P bzw. N angegeben wird (z. B. P_{45}).

2.3 Versuchsablauf

Nachdem alle Geräte geeicht waren, wurde eine periphere Vene an der rechten Vorderpfote punktiert und ein Dauertropf mit Laevulose 5 % angeschlossen.
In den folgenden 20 Min. wurden Kontrollwerte aufgezeichnet und an Hand des E G der vegetative Grundtonus ermittelt, bei dem das Tier von einem erregten Zustand in eine Phase des Dösens überwechselte. Letztere war von Seiten des Kreislaufs dadurch charakterisiert, daß Blutdruck und Herzfrequenz stabile Werte über einen längeren Zeitraum aufwiesen. Im EEG zeigte sich nach anfänglich schnellen Frequenzen um 20-25 Hz etwa 20 Min. später eine deutliche Rhythmisierung kortikaler Aktivitäten, die ein Maximum um 13 Hz aufwiesen.
Jetzt erfolgte alle 15 Min. die intravenöse Injektion steigender Dosen des Opiates, beginnend mit 1, 5, 10, 20, 40 µg/kg, um eine Wirkungsbeziehung der beobachteten Parameter zur verabreichten Dosis herzustellen. Kontinuierlich wurden hierzu der art. Blutdruck, die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und die kortikale Aktivität aufgezeichnet und vor jeder neuen Opiatdosis die arteriellen Blutgase bestimmt.

15 Min. nach der letzten Bremazocine-Dosis wurde zur Antagonisierung der Effekte der klassische Opiatantagonist Naloxon in einer Dosis von 5 µg/kg, gefolgt von 20 µg/kg, injiziert.
Waren die Wirkeffekte des Benzomorphanabkömmlings nicht umzukehren, wurde der kappa-spezifische Antagonist (Merz et al. 1974, Gillan et al. 1981) Mr 2266 (Dr. Merz, Boehringer, Ingelheim), (Abb. 6) in einer Dosierung von 20 µg/kg eingesetzt.



Mr 2266

Abb. 6: Die chemische Strukturformel des kappa-spezifischen Opiatantagonisten Mr 2266.
Im Gegensatz zum Bremazocine weist es eine endständige Furyl-methyl-Gruppe bzw. eine Ethyl-Gruppe in der Position 5 auf.

2.4 Datenanalyse und statistische Auswertung

Ausgewertet wurden nur die Maximaleffekte je geprüfter Opioidkonzentration. Nach Umrechnung der Analogdaten in Digitalgrößen und Eingabe in einen Tischrechner wurden per Programm die Mittelwerte, Standardabweichungen und mittleren Fehler des Mittelwertes berechnet.

Zur Berechnung der statistischen Signifikanz der Wirkeffekte im Vergleich zum wachen Kontrollzustand wurde der Wilcoxon-Rank-Summentest herangezogen.
Eine statistische Signifikanz besteht dann, wenn der p-Wert kleiner oder gleich 0.05 ist.

3. Ergebnisse

3.1 Kreislaufeffekte unter steigenden Bremazocine-Dosen

Im Vergleich zum Wach- und Kontrollzustand führt Bremazocine zu keiner statistisch signifikanten Veränderung des arteriellen Mittelblutdruckes und der arteriellen Blutgase (Abb. 7 und Tab. 1, S. 16).
Der unter 5 µg/kg zu beobachtende Herzfrequenzanstieg, als auch der Atemfrequenzanstieg unter 1 µg/kg demonstrieren einen sprunghaften Anstieg, beides verursacht durch vorangegangenes Muskelzittern. Diese Effekte sind gegenüber dem Ausgangswert nicht signifikant. Unter der höheren Dosierung von Bremazocine (20 µg/kg) kam es wieder zum Abfall der Herzfrequenz. Bei höherer Dosierung ist kein weiterer Effekt demonstrierbar, somit ist im unteren Wirkbereich der Herzfrequenzanstieg möglicherweise als Folge des Muskelzitterns zu werten, da beides miteinander korreliert. Im höheren Wirkbereich dagegen, in dem analgetische Effekte offenbar werden, bestehen keine Auswirkungen auf den Kreislauf. Der mäßige Anstieg der Körpertemperatur ist mit einem wiederholten Muskelzittern vergesellschaftet. Dieser Anstieg ist weder durch Naloxon (5 bzw. 20 µg/kg) noch durch Mr 2266 (20 µg/kg) umzukehren.

Zu keinem Zeitpunkt der Injektion kam es zu der sonst für Opiate charakteristischen zentralen Atemdepression.
Eine zentrale Atemdepression ist auch dann nicht vorhanden, wenn eine ausreichende Analgesie - dargestellt in einer Ausblendung der kortikalen Antwort auf somatosensorische Reize - unter einer Dosis von 20 µg/kg vorliegt.

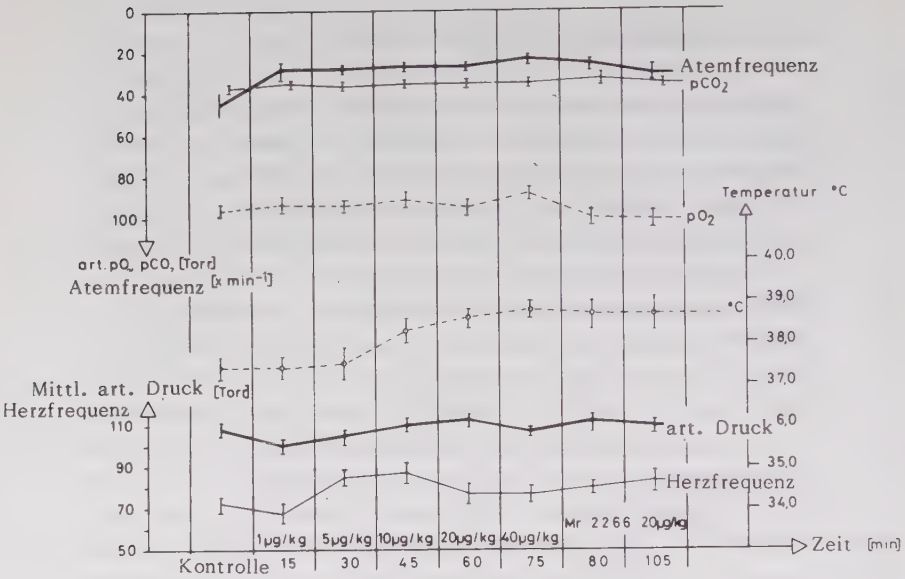


Abb. 7: Wirkeffekte steigender Bremazocinedosen auf Atmung, Kreislauf und Körpertemperatur (n = 10, Mittelwert ± SEM)

3.2 EEG-Effekte unter Bremazocine

Im Gegensatz zu dem relativ stabilen Verhalten von Atmung und Kreislauf ist die kortikale Aktivität unter Bremazocine durch eine dosisabhängige Veränderung charakterisiert. Ausgehend von dem Wach-EEG, wo ein schneller alpha-Rhythmus vorherrscht (10-15 Hz), induzieren steigende Dosen des Opiates eine zunehmende Verschiebung im Leistungsspektrogramm in den langsameren Frequenzbereich (0,5-8 Hz) hinein. Während schon 5 µg/kg Bremazocine eine Amplitudenabflachung im Bereich von 20-30 Hz induziert, ist das Power-Spektrogramm unter höherer Dosierung (10-40 µg/kg) durch eine Leistungszunahme im delta- und theta-Bereich charakterisiert. Die Mittelwertsbildung der Power-Spektrogramme von insgesamt sechs Versuchen demonstrieren Abb. 8 und Tab. 2

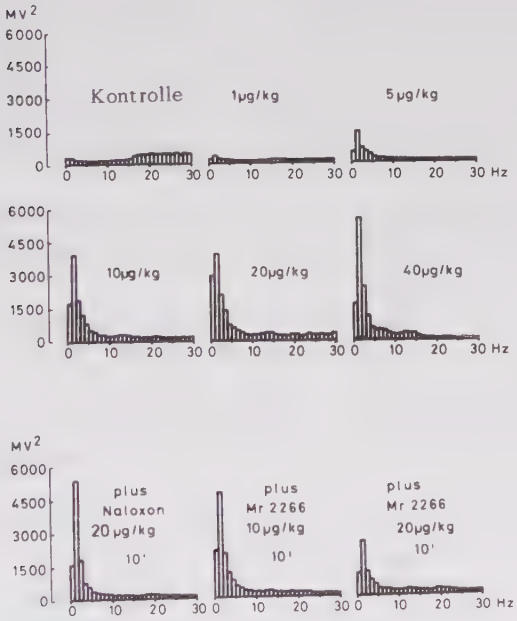


Abb. 8: Power-Spektral-Analyse des EEG während steigender Dosen von Bremazocine am wachen Tier. Es resultiert eine dosisabhängige Zunahme der Leistung im langsamen Frequenzbereich (0,25-8 Hz), ein Effekt, der durch Mr 2266 zu vermindern ist.

Im wachen Kontrollzustand liegt das Maximum der Leistung im schnellen Frequenzbereich (20-25 Hz) des Power-Spektrogramms, eine Tatsache, die auf ein hohes Vigilanzniveau der Versuchstiere hinweist. Steigende Dosierungen des Opiates verursachen neben einer Abnahme der Leistung im schnellen Frequenzbereich eine dosisabhängige Zunahme der Power im langsamen Frequenzbereich. Letzteres ist durch einen ausgeprägten hypnotischen Effekt charakterisiert, aus dem das Tier trotz somatosensorischer Reize nicht zu wecken ist.
Dieser tiefe, schlafähnliche Zustand ist besonders unter der höchsten Dosierung von 40 µg/kg ausgeprägt.

Da der Wirkmodus von Pharmaka am besten dadurch zu charakterisieren ist, daß spezifische Antagonisten in der Lage sind, die induzierten Effekte aufzuheben, wurde versucht, mit dem klassischen Opiatantagonisten Naloxon die starke Wirkung umzukehren. Während Naloxon in der klinisch üblichen Dosierung (5 µg/kg) zu keinerlei Effekten führt, bedingt die Applikation einer hohen Naloxondosis (20 µg/kg) eine kurzfristige Arousalreaktion von 2 Min., nach der das Tier wieder in den schlafähnlichen Zustand versinkt.
Erst durch den Einsatz von Mr 2266 in einer Dosierung von 20 µg/kg ist es möglich, den starken hypnotischen Effekt mindestens für drei Stunden zu durchbrechen.
Dieser Effekt wird ebenfalls in Abb. 8 verdeutlicht, wo nicht Naloxon sondern nur das Mr 2266 in der Lage ist, das Power-Spektrogramm dahingehend zu verändern, daß es zu einer deutlichen Verminderung in der Leistung der langsamen Frequenzen (0,25-8 Hz) mit einem Maximum nach ca. 10 Min. kommt.

Dieser im EEG nachweisbare antagonistische Effekt spiegelt sich auch im Verhalten der Tiere wider, indem diese aus dem hypnotischen Zustand erwachen und in der Lage sind, ohne Assistenz zu laufen. Während das Mr 2266 eine Antagonisierung der hypnotischen Qualitäten von Bremazocine bedingt, induziert der Antagonist keine Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz,

Reaktionen, wie sie sonst in Form des "overshoot"-Syndroms bei der Antagonisierung klassischer Opiate, wie Fentanyl oder Morphin, durch Naloxon bekannt sind (Tanaka 1974, Landmesser et al. 1953, Lambertson 1964, Huse et al. 1974, Patschke et al. 1977).

3.3 Somatosensorisch evozierte Potentiale unter Bremazocine

Die analgetische Potenz des Pharmakons Bremazocine wird bei der Beurteilung der somatosensorisch evozierten Potentiale (SS-EVP) deutlich.

Die Abbildung 9 zeigt verschiedene SS-EVP vor und nach der Medikation mit steigenden Dosen von Bremazocine sowie deren Antagonisierung mit Naloxon bzw. mit Mr 2266 (Tab. 3).

Nach Reizung des Mediannerven der rechten Vorderpfote werden die hierdurch evozierten Potentiale der Großhirnrinde mit den Elektrodenpositionen P_z und P_4 abgeleitet.

Jedes evozierte Potential stellt das Mittel nach Aufsummierung von 80 Reizen dar.

Die Abnahme der frühen positiven Deflektion (P_{45}) nach Medikation im Vergleich zur Kontrolle deutet auf eine Einwirkung der Substanz auf entfernte Generatorpotentiale, wahrscheinlich im Bereich des Rückenmarks, hin.

Desgleichen läßt die Abnahme der Deflektionshöhe P_{70} auf eine Einwirkung von Bremazocine auf den Hirnstammbereich schließen, während die deutliche Verschiebung der P_{120}-Welle nach P_{240} auf eine primäre kortikale Beteiligung hinweist.

Die Rückkehr der Veränderungen durch Mr 2266 zu einem dem Kontrollzustand angenäherten Bild deutet auf eine spezifische Interaktion mit kappa-Bindungsstellen hin, ein Effekt, der durch Naloxon nicht zu erreichen ist.

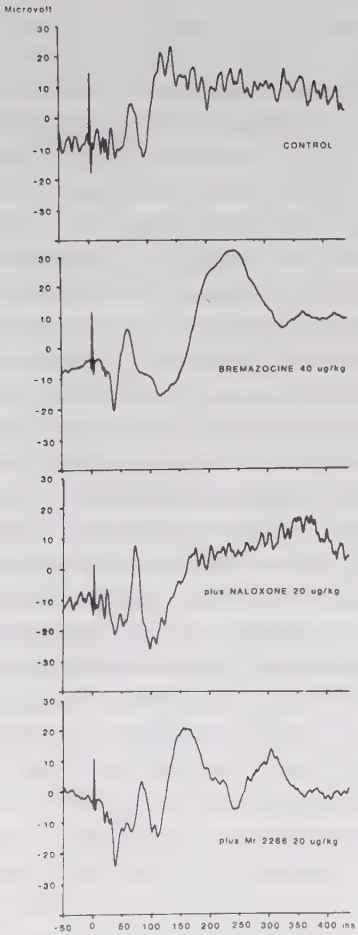


Abb. 9: Die positive Deflektion P_{45} im Kontrollzustand wird unter Bremazocine in eine negative Deflektion umgekehrt. Der Umkehreffekt beträgt fast 400 %, während die mittlere Amplitudenhöhe bei P_{70} um 50 % reduziert wird. Die Latenzverschiebung von P_{120} auf P_{250} ist hochsignifikant und gleichzeitig von einer mittleren Zunahme der Amplitudenhöhe um 15 % charakterisiert. Nur Mr 2266 ist in der Lage, die Deflektionsveränderungen umzukehren, so daß ein dem Ausgangsbefund angenähertes Muster resultiert.

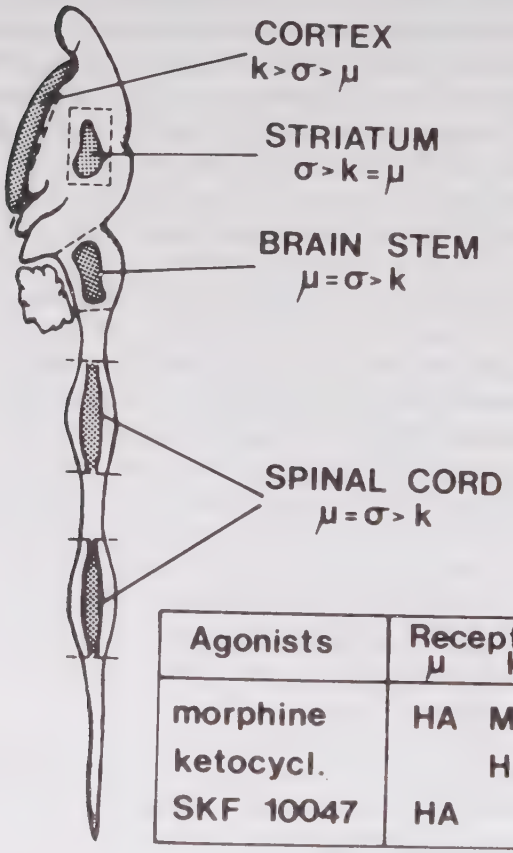
4. Diskussion der Ergebnisse

Die Vermutung, daß Opiate ihre verschiedenen Effekte über eine Wechselwirkung mit unterschiedlichen Rezeptoren induzieren, ist nicht nur von Martin und Mitarbeitern (1976), sondern auch von Smith et al. (1976) geäußert worden. Diese Arbeitsgruppe vermutet aufgrund unterschiedlicher pA_2-Werte für Analgesie und Atemdepression eine Heterogenität von Rezeptorpopulationen. So war durch eine Erhöhung der Dosis des Agonisten der antagonistische Effekt von Naloxon aufzuheben, wobei für die Atemdepression zehnmal höhere Dosen von Methadon notwendig waren als für den analgetischen Effekt.
Auch in vitro konnte am isolierten Meerschweinchendarm im Vergleich zum vas deferens der Maus je nach verwendetem Opiat eine unterschiedliche Intensität in der Hemmung der elektrisch induzierten Kontraktionen beobachtet werden (Lord et al., 1976). So war Morphin nicht in der Lage, bei gleichen Konzentrationen einen ähnlichen hemmenden Effekt sowohl am vas deferens als auch am isolierten Meerschweinchendarm hervorzurufen; diese Tatsache ließ vermuten, daß unterschiedliche Opiatrezeptorgruppen bei den verschiedenen Tierspezies existieren. Da Normophin besonders leicht die elektrischen Kontraktionen am Meerschweinchendarm inhibierte, wurde die dort vorherrschende Rezeptorgruppe mit μ charakterisiert, während das vas deferens besonders leicht mit dem endogenen Opiat ß-Endorphin interagierte, eine Tatsache, die darauf hinweist, daß eine andere Rezeptorgruppe - die delta-Rezeptoren - in diesem Bioassay vorherrschen. Auch das vas deferens der Ratte (Wüster et al., 1978) hat Rezeptorpopulationen, die selektiv mit ß-Endorphin interagieren, eine Tatsache, die die Autoren veranlaßte, solche Bindungsstellen als ε-Rezeptoren zu klassifizieren. Aus diesen Ergebnissen und der Tatsache, daß alle bekannten Opiate ein breites Wirkungsspektrum aufweisen, kann eine vorherrschende Wechselwirkung mit einer Rezeptorgruppe angenommen werden, wobei gleichzeitig eine Interaktion mit anderen Rezeptorpopulationen zu bestehen scheint. Selbst in Hirnhomogenaten der Ratte sind Rezeptorgruppen für Morphin nachgewiesen worden, die einmal als Bindungsstellen mit hoher und einmal als Bindungsstellen mit niedriger Affinität zu differenzieren sind (Kosterlitz et al., 1980).

Für die Praxis ist hieraus abzuleiten, daß alle Opiate aufgrund ihrer weit gefächerten Interaktion mit verschiedenen Opiatbindungsstellen unterschiedliche Wirkeffekte hervorrufen. Hieraus ergibt sich die Forderung, solche Substanzen zu entwickeln, die nur ein enges Interaktionsspektrum aufweisen, so daß unterschiedliche Effekte durch verschiedene Substanzen auszulösen sind.
Einen Schritt in diese Richtung scheint das Bremazocine darzustellen, welches schon in Verdrängungsstudien an Hirnhomogenaten eine andere Bindungscharakteristik aufwies als das Morphin (Römer et al., 1980). Diese Ergebnisse werden durch die vorliegende Studie am Ganztier unterstrichen, wo der Benzomorphanabkömmling im Gegensatz zu den klassischen Opiaten, wie Morphin oder Fentanyl, keine klinisch relevante Atemdepression und Bradykardie induzierte. Im Gegensatz zu den klassischen Alkaloiden herrscht bei Bremazocine stattdessen eine starke Sedierung vor, die selbst durch den Opiatantagonisten Naloxon nicht umzukehren ist. Diese Tatsache deutet auf eine Rezeptorgruppe hin, welche mit Naloxon kaum interagiert. Diese Folgerung wird dadurch untermauert, daß nur der kappa-spezifische Antagonist Mr 2266 - ein Benzomorphanabkömmling mit einer endständigen Furylmethylgruppe - in der Lage ist, den stark sedierenden Effekt von Bremazocine teilweise zu antagonisieren. Da sowohl der Agonist Bremazocine als auch sein Antagonist Mr 2266 Abkömmlinge aus der Benzomorphanreihe sind, kann die Rezeptorgruppe, mit der beide Substanzen interagieren, nach der klassischen Nomenklatur von Martin und Mitarbeitern (1976) als kappa-spezifisch eingestuft werden.
Aus den Ergebnissen wird aber auch deutlich, wie schon geringe Veränderungen an den Seitenketten der Benzomorphanstruktur eine agonistische bzw. eine antagonistische Wirkung hervorrufen.

Die dem Bremazocine innewohnende starke Sedierung scheint vorzugsweise kortikalen Ursprungs zu sein. Della Bella und Mitarbeiter (1978) konnten nämlich aus Verdrängungsstudien an isolierten Rattenhirnen eine besonders dichte Anreicherung von sog. kappa-Rezeptoren im Neokortex nachweisen. Solche Bindungsstellen scheinen somit auch vorzugsweise mit den Benzomorphanabkömmlingen Ketocyclazocine bzw. Bremazocine zu interagieren (Abb. 10).

Diese Feststellung wird durch die eigenen Ergebnisse bei den somatosensorisch evozierten Potentialen gestützt, wo besonders die späte Latenzverschiebung (150 s) nach dem Reiz für eine kortikale Beteiligung spricht (= sog. near field potentials).



Agonists	Receptors μ	k	σ
morphine	HA	MA	
ketocycl.		HA	
SKF 10047	HA		HA

Abb. 10: Die Verteilung der Dichte von μ-, k- und σ-Rezeptoren im ZNS der Ratte nach Verdrängungsstudien mit den Agonisten Morphin (μ-selektiv), Ketocyclazocine (kappa-spezifisch) und SKF 10047 (sigma-spezifisch).
HA = hohe Affinität
MA = mittlere Affinität
Quelle: Della Bella et al., 1978
Adv. Biochem Psychopharm 18: 271-277

Andere Areale des ZNS, wie z. B. der Hirnstamm, haben demgegenüber eine vorzugsweise Anreicherung von sog. μ-Rezeptoren. Hieraus wird auch verständlich, warum Substanzen, die hauptsächlich mit dem μ-Rezeptor interagieren, wie z. B. Morphin oder Fentanyl, in dem Gebiet des Hirnstamms Veränderungen, wie Atemdepression und Bradykardie, auszulösen imstande sind. Diese unterschiedliche Dichte der verschiedenen Rezeptoren in Hirnarealen erklärt aber auch, warum gerade Bremazocine durch die hauptsächliche Interaktion mit kappa-Bindestellen im Neokortex Sedierung und Immobilisation verursacht. Die sonst so typischen Opiatveränderungen, wie Atemdepression und Bradykardie, treten hierbei vollständig in den Hintergrund.
Diese vorherrschende Wechselwirkung mit Bindestellen im Neokortex und die daraus resultierende Sedierung, d. h. die Blockade neokortikaler Funktionen, wie Vigilanz, Sprache, assoziative Verarbeitung von Sinneseindrücken sowie der groben motorischen Funktion, führt aber auch dazu, daß untergeordnete Zentren, wie das limbische System, nicht durch neokortikale Efferenzen in ihrer Funktion gestört werden. Da durch das limbische System Atmung, Kreislauf und Verdauung reguliert werden, ist verständlich, warum als Teilaspekt der Narkose der Neokortex blockiert werden sollte. Über seine Efferenzen zum limbischen System werden dann die vegetativen Funktionen nicht unnötigerweise gestört. Nicht umsonst können in der Praxis wegen unzureichender hypnotischer Wirkung von Opioiden, wenn bei hohen Analgetikadosen eine ausreichende Analgesie besteht, intraoperativ Sinneseindrücke vom Patienten wahrgenommen werden, die sekundär zu Kreislaufveränderungen mit ausgeprägter Tachykardie und/oder Hypertonie führen. Dieser Nachteil der Neuroleptanalgesie z. B. wird dadurch kompensiert, daß allgemeine gasförmige Anaesthetika, wie z. B. Halothan oder Ethrane, oder intravenöse Anaesthetika, wie z. B. das Neuroleptikum Dehydrobenzperidol, oder Barbiturate (Evipan) bzw. Hypnotika (Etomidat) zur Komplettierung der Narkose hinzugefügt werden müssen. Über eine neokortikale Blockade werden die sekundären Kreislaufveränderungen verhindert.
Somit ist nicht nur die Analgesie ein entscheidender Faktor für stabile Kreislaufverhältnisse, sondern auch die neokortikale Aktivität, die in

ausreichendem Maße blockiert werden muß. Während die allgemeinen Anaesthetika zu einer unspezifischen Beeinträchtigung der neokortikalen Funktionen führen, scheint mit dem Bremazocine eine Richtung aufgezeigt zu werden, wo neben der Analgesie eine selektive Blockade von Bindungsstellen im Neokortex, Sedierung mit stabilen Kreislaufverhältnissen auf eine nicht beeinträchtigte Atmung zur Folge hat.

Vom theoretischen Ansatz her gesehen, stellt die selektive Interaktion mit spezifischen Rezeptoren im Neokortex, die mit einer starken Vigilanzminderung vergesellschaftet ist, einen interessanten Aspekt dar, störende Nebenwirkungen der Opiate auf Atmung und Kreislauf zu verhindern. Es bleibt jedoch abzuwarten, ob ein derartiger theoretischer Ansatz, der seine ersten Bestätigungen in Tierversuchen gefunden hat, auch für den Menschen Gültigkeit besitzt. Insbesondere bleibt abzuwarten, ob das Bremazocine, das als typischer Vertreter für eine Wechselwirkung mit den kappa-Rezeptoren angesehen werden kann, nicht wie andere Benzomorphanabkömmlinge (z. B. Cyclazocine oder Pentazocine) dysphorisch-psychomimetische Erscheinungsbilder auszulösen imstande ist (De Castro et al. 1976, Hamilton et al. 1967, Houde 1979). Jedenfalls läßt der unter Bremazocine beobachtete Temperaturanstieg, der weder durch Naloxon noch durch Mr 2266 umkehrbar war, vermuten, daß neben einer Interaktion mit sog. kappa-Rezeptoren möglicherweise auch noch andere Rezeptorpopulationen beteiligt sind. Hierbei könnten die von Martin (1978) beschriebenen sigma-Rezeptoren in Erwägung gezogen werden, die im Gegensatz zu den μ- und kappa-Rezeptoren durch exzitative Erscheinungsbilder charakterisiert und Naltrexoneresistent sind (Vaupel 1982). Zu erwägen ist aber auch die Interaktion mit einer noch nicht identifizierten Rezeptorgruppe, da Bremazocine in vitro am Meerschweinchendarm einen rein agonistischen Effekt auslöste, während das Pharmakon am vas deferens der Ratte eine antagonistische Wirkung vermittelte (Gillan et al. 1981).

5. Diskussion zur Methodik

Das Studium der Auswirkung von Opiaten auf gemischte Rezeptorpopulationen, wie sie am Ganztier vorliegen, hat den Vorteil, daß die durch das Pharmakon induzierten physiologischen Veränderungen beobachtet werden können. Um jedoch Hinweise über die daran beteiligte Rezeptorgruppe zu erhalten, mit denen die Substanz vorzugsweise interagiert, müssen spezifische Antagonisten zum Einsatz gelangen, die in der Lage sind, die durch das Opiat ausgelösten Veränderungen wieder aufzuheben.

Ein Vorteil, Untersuchungen am Ganztier durchzuführen, ist darin zu sehen, den Einfluß von Pharmaka auf physiologische Variablen zu untersuchen und sie durch einen Antagonisten umzukehren.
Um jedoch die alleinige Wirkweise von Substanzen am Ganztier zu untersuchen, besteht die Forderung, allgemeine Anaesthetika oder Sedativa, die zu einer Interaktion oder Potenzierungen führen, zu vermeiden. Anaesthetika bedingen Atem- und Kreislaufveränderungen, die sich zu den durch das Opioid ausgelösten Funktionsveränderungen additiv oder supraadditiv verhalten (Skovsted et al. 1969, Vatner et al. 1971). Des weiteren sollen allgemeine Anaesthetika, wie Halothan, Lachgas oder Cyclopropan, möglicherweise eine Freisetzung sog. endogener Opiate (Fink et al. 1977) induzieren, die die Wirkweise der systemisch applizierten Opiate dann noch potenzieren würden.

Schließlich ist erst durch das Studium der alleinigen Wirkeffekte von Substanzen am wachen Tier ein Vergleich mit den Auswirkungen anderer Substanzen möglich.

µg/kg	mittl. art. Druck (mm Hg)	Herzfrequenz ($Min.^{-1}$)	Temperatur (° C)	Atemfrequenz ($Min.^{-1}$)	art. pCO_2 (mm Hg)	art. pO_2 (mm Hg)
Kontrolle	108 ± 3	72 ± 4	37,5 ± 0,3	45 ± 6	37 ± 0,6	96 ± 3
Bremazocine						
1	100 ± 3	68 ± 5	37,4 ± 0,3	29 ± 4	35 ± 1	93 ± 4
5	104 ± 3	85 ± 4	37,5 ± 0,4	28 ± 2	36 ± 0,8	94 ± 3
10	110 ± 3	87 ± 5	38,3 ± 0,3	27 ± 2	35 ± 0,8	91 ± 4
20	112 ± 3	77 ± 5	38,6 ± 0,2	27 ± 2	35 ± 0,7	95 ± 4
40	107 ± 2	77 ± 4	38,8 ± 0,2	24 ± 2	35 ± 1	88 ± 3
Naloxon						
20	109 ± 3	83 ± 5	38,7 ± 0,4	30 ± 4	34 ± 0,8	91 ± 4
Mr 2266						
20	111 ± 4	80 ± 3	38,7 ± 0,3	26 ± 2	33 ± 2	90 ± 4

Tabelle 1: Das Verhalten von Kreislauf und Atemvariablen vor und nach der Injektion steigender Dosen von Bremazocine sowie spezifischer Antagonisten.
(Mittelwert ± mittlerer Fehler, n = 10)

Dosierung µg/kg	0,5 - 3,5 Hz	3,5 - 7,5 Hz	7,5 - 13 Hz	13 - 25 Hz	25 - 30 Hz
Kontrolle	6328 ± 58	3592 ± 47	6056 ± 72	41544 ± 199	21000 ± 114
Bremazocine 1	6458 ± 42	3256 ± 32	2290 ± 49	8760 ± 52**	3216 ± 21**
5	27388 ± 99	8668 ± 76	4160 ± 50	3788 ± 32**	1204 ± 17**
10	86832 ± 112*	25600 ± 101**	12720 ± 112	19200 ± 97*	6288 ± 45**
20	104032 ± 109**	25328 ± 108**	13712 ± 125*	27392 ± 121	11424 ± 130
40	109856 ± 114**	21024 ± 109**	14208 ± 115*	10416 ± 87**	720 ± 11**
Naloxon 20	97728 ± 12**	15088 ± 98*	8064 ± 32	13296 ± 92**	2608 ± 19**
Mr 2266 20	51872 ± 54*	15344 ± 72*	10744 ± 105	18560 ± 106*	3912 ± 22**

Signifikanz zum Kontrollwert
* $p < 0,05$
** $p < 0,0005$

Tabelle 2: Die Absolutwerte (mV^2) verschiedener Frequenzbänder des EEG nach Fast-Fourier-Transformation vor und nach Bremazocine-Applikation beim Hund
(Mittelwert ± mittlerer Fehler, n = 6)
sowie nach zusätzlicher Gabe spezifischer Antagonisten

Dosierung µg/kg	Amplitude (µV)			Zeitverschiebung (ms)		
	P_{45}	P_{70}	P_{150}	P_{45}	P_{70}	P_{150}
Kontrolle	5 ± 0,9	10 ± 1,5	20 ± 2,0	45,5 ± 4	73 ± 3	155 ± 8
Bremazocine 1	5 ± 0,5	5 ± 0,4	10 ± 2,5	45,3 ± 3	71 ± 8	149 ± 9
5	5 ± 0,8	5 ± 0,5	10 ± 2,2	45,2 ± 5	79 ± 5	152 ± 8
10	-3 ± 0,4	5 ± 0,3	10 ± 1,5	42,0 ± 2	78 ± 9	154 ± 9
20	-20 ± 1,5*	1 ± 0,2	20 ± 0,4	40,0 ± 1	60 ± 9	230 ± 5*
40	-22 ± 1,2*	5 ± 2,0	30 ± 0,8	40,0 ± 4	60 ± 7	250 ± 2*
Naloxon 20	2 ± 0,2	19 ± 1,5*	10 ± 0,5	44,0 ± 5	68 ± 5	200 ± 7*
Mr 2266 20	-2,5 ± 1,0	2 ± 0,1*	20 ± 3,0	45,5 ± 3	72 ± 2	151 ± 6
Signifikanz zum Kontrollwert * $p < 0,01$						

Tabelle 3: Die Veränderung der Amplitudenhöhe und die Latenzverschiebung der drei unter somato-sensorischen Reizen evozierten typischen Deflektionen vor und nach Medikation steigender Dosen mit dem kappa-Agonisten und deren Antagonisierung (Mittelwert ± SE, n = 10)

Zusammenfassung

In den vorliegenden Versuchen sollte geprüft werden, ob auch zentrale Analgetika aus der Benzomorphanreihe eine für Opioide typische Atemdepression bei ausreichender Analgesie zu induzieren imstande sind.
Als neuer Vertreter dieser Reihe, der nicht in der Lage ist, eine Morphinabhängigkeit beim Tier zu unterdrücken, wurde Bremazocine in kumulativen Dosen beim wachen, trainierten Hund verabreicht. Kontinuierlich wurden Effekte auf Atmung, Kreislauf, Vigilanzverhalten sowie Analgesie getestet.
Besonders war hierbei von Interesse festzustellen, ob bei ausreichender Analgesie eine Atemdepression auftritt und mit welcher hypothetischen Rezeptorpopulation dieses Opioid möglicherweise interagiert.

Bei zehn Versuchen an nicht prämedizierten, wachen Hunden führten steigende Dosen des Opioids (1, 5, 10, 20, 40 µg/kg) zu keiner statistisch signifikanten Beeinflussung von Atmung (Atemfrequenz, art. Blutgase), des Kreislaufs (arterieller Blutdruck, Herzfrequenz), jedoch zu einer deutlichen Verminderung der Vigilanz. Letzteres war anhand von Power-Spektrogrammen des EEG dokumentierbar, wobei eine Verschiebung der maximalen Leistung vom schnellen (13-20 Hz) in den langsamen Frequenzbereich (0.25-7 Hz) sichtbar war.
Eine ausreichende Analgesie wurde anhand somato-sensorischer Reize objektiviert, wobei nach elektrischer Reizung der Vorderpfote eine Deflektion und Latenzverschiebung der kortikalen Antwort offensichtlich wurde. Dieser Effekt war bei einer Dosierung von 20 µg/kg am ausgeprägtesten.
Da eine Identifikation der an den Effekten beteiligten Rezeptorpopulationen am besten durch selektive Antagonisten zu erreichen ist, wurde der µ-selektive Antagonist Naloxon (20 µg/kg) und der kappa-selektive Antagonist Mr 2266 - ein furyl-methylderivat des Benzomorphans - (20 µg/kg) nach Bremazocine verabreicht. Hierbei wurde deutlich, daß nicht Naloxon sondern nur das Mr 2266 in der Lage war, die starke Vigilanzbeeinträchtigung als auch die Analgesie aufzuheben.

Aus den Ergebnissen ist abzuleiten, daß Bremazocine möglicherweise nicht mit der für klassische Opioide, wie Morphin und Fentanyl, typischen µ-Rezeptorgruppe interagiert, einer Rezeptorgruppe, an der auch das Naloxon angreift. Vielmehr handelt es sich hierbei um die Rezeptorpopulation kappa, die in der Lage ist, Analgesie ohne Atemdepression zu vermitteln. Die Substanz ist somit für die praktische Anaesthesie von potentiellem Interesse.

8. Literaturverzeichnis

Chapman CR, Benedetti C: Nitrous oxide effects on cerebral evoked potentials to pain: partial reversal with a narcotic antagonist.
Anesthesiology 51: 135-138, 1979

De Castro J, Parmentier P, Andrieu S: Utilisation des antimorphiniques après une anesthésie analgesique.
Ann Anesth Franc 17: 1103-1113, 1976

Della Bella D, Casacci F, Sassi A: Opiate receptors: different ligand affinity in various brain regions.
Adv Biochem Psychopharm 18: 271-277, 1978

Fink AD, Ngai SH, Berkowitz BA: Antagonism of general anesthesia by naloxone in the rat.
Anesthesiology 46: 241-244, 1977

Flohe LE: Alte Probleme und neue Aspekte in der Analgesieforschung.
Drug Res 28 (1): 99-106, 1978

Gillan MGC, Kosterlitz HW, Magnan J: Unexpected antagonism in the rat vas deferens by benzomorphans which are agonists in other pharmacological tests.
Br J Pharmacol 72: 13-15, 1981

Hamilton RC, Dundee JW, Clarke RSJ, Loan WB, Morrison ID: Studies of drugs given before anesthesia XIII. Pentazocine and other opiate antagonists.
Br J Anaesth 39: 647-656, 1967

Herkenham M, Perth CB: In vitro autoradiography of opiate receptors in rat brain suggests loci of "opiatergic" pathways.
Proc Natl Acad Sci 77: 5532-5536, 1980

Holaday JW, Loh HH: Endorphine-opiate interactions with neuroendocrine systems.
In: Loh HH, Ross DH (Eds) Neurochemical Mechanisms of opiate action.
Raven Press New York, 1979

Houde RW: Analgesic effectiveness of the narcotic agonist-antagonists. Br J Clin Pharmacol 7/Suppl 3: 2975-3085, 1979

Hughes J: Peripheral opiate receptor mechanisms TIPS 2: 21-24, 1981

Huse K, Hartung E, Najmabada MH: Wirkungen von Naloxon (Narcan) auf Kreislauf und Atmung nach Neurolept-Anaesthesie für neurochirurgische Operationen. Anaesthesist 23: 493-499, 1974

Hutchinson M, Kosterlitz HW, Leslie FM, Waterfield AA, Terenius L: Assessment in the guinea-pig ileum and mouse vas deferens of benzomorphans which have strong antinociceptive activity but do not substitute for morphine in the dependent monkey. Brit J Pharmacol 55: 541-546, 1975

Janssen PAJ, Niemegeers CJE, Dony JHG: The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. Drug Res 13: 502-507, 1963

Kosterlitz HW, Lord JAH, Paterson SJ, Waterfield AA: Effects of changes in the structure of enkephalins and of narcotic drugs on their interactions with μ- and delta-receptors. Br J Pharmacol 68: 333-342, 1980

Kuschinsky K, Hornykiewicz O: Morphine catalepsy in the rat. Relation to striatal dopamine metabolism. Eur J Pharmacol 19: 119-122, 1972

Lambertson CJ: Effects of drugs and hormones on the respiratory response to carbon dioxide. In: Handbook of Physiology, Section 3, Respiration, Vol 1, Eds.: Fenn WO, Rahn H. pp 545, Washington DC, American Physiological Society, 1964

Landmesser CM, Cobb S, Converse JG: The effects of N-allylnormorphine upon the respiratory depression due to morphine in anaesthetized man with studies on the respiratory response to carbon dioxide. Anesthesiology 14: 535-549, 1953

Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW: Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. Nature 267: 495-499, 1977

Martin WR, Eades CG, Thomson JA, Huppler RE, Gilbert PE: The effect of morphine- and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog. J Pharmacol Exp Ther 197: 517-532, 1976

Merz H, Langbein A, Stockhaus K, Walther G, Wick H: Sturcture activity relationships in narcotic antagonists with N-furylmethyl substituents. Adv Biochem Psychopharmacol 8: 91-107, 1974

Patschke D, Eberlein HJ, Hess W, Tarnow J, Zimmermann G: Antagonism of morphine with naloxone in dogs: Cardiovascular effects with special reference to the coronary circulation. Br J Anaesth 49: 525-532, 1977

Perth CB, Snyder SH: Opiate receptors: Demonstration in nervous tissue Science 173: 1011-1014, 1973

Rhodewald P, Derendorf H, Drehsen G, Elger CE, Knoll O: Changes in cortical evoked potentials as correlates of the efficacy of weak analgesics. Pain 12: 329-341, 1982

Römer D, Büscher H, Hill RC, Maurer R, Petcher TJ, Welle HBA, Bakel HCK, Akkerman AM: Bremazocine: A potent, long-acting opiate kappa-agonist. Life Sci 27: 971-978, 1980

Skovsted P, Price ML, Price HL: The effect of halothane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes.
Anesthesiology 31: 507-511, 1969

Smith AA, Albin R, Crofford M: Heterogeneity of receptors for analgesia, respiration and lenticular effects.
In: Opiates and Endogenous Opioid peptides
Ed.: Kosterlitz HW, pp. 289-294, Elsevier, North-Holland, Amsterdam, 1976

Tanaka CY: Hypertensive reaction to naloxone.
JAMA 228: 25, 1974

Vatner SF, Franklin D, Braunwald E: Effects of anesthesia and sleep on circulatory response to carotid sinus nerve stimulation.
Am J Physiol 220: 1249-1255, 1971

Vaupel DB: Failure of naltrexone to antagonize phencyclidine and the opioid SKF 10047 in the dog.
Fed Proc 41: S6211, 1982

Vogel P: Die Bedeutung evozierter Hirnpotentiale für die neurologische Diagnostik.
Nervenarzt 52: 565-573, 1981

Wüster M, Schulz R, Herz A: Specificity of opioids towards the μ-, δ- and ε-opiate receptors.
Neurosci Lett 15: 193-198, 1978

Herrn PD Dr. E. Freye möchte ich für seine hilfreiche Unterstützung während der gesamten experimentellen Arbeit danken. Durch seine Anregungen hat er wesentlich zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit beigetragen.

Frau M. Dokk bin ich für die tatkräftige Mitarbeit und die technische Hilfe bei der EEG-Ableitung während der Versuchsdurchführung dankbar, wohingegen Herr Zerbin maßgeblich an der computergesteuerten Auswertung beteiligt war.

Die technischen und finanziellen Mittel wurden teilweise vom Forschungsprojekt "Vigilanzverhalten" der Abteilung für zentrale Diagnostik in der Psychiatrie Essen (Leiter: Dr. G. Schenk) zur Verfügung gestellt. Auch für diese Unterstützung möchte ich mich vielmals bedanken.

Lebenslauf

Am 7. Februar 1941 wurde ich, Klaus **Dylla**, in Laurahütte/Oberschlesien als Sohn des Bergbauingenieurs Max Dylla und seiner Frau Eleonore Labryga geboren.
Von 1948 bis 1954 besuchte ich die Volksschule und von 1954 bis 1958 das Gymnasium in Pietar bei Beuthen/Oberschlesien, wo ich 1958 die Reifeprüfung ablegte.
Danach studierte ich in Königshütte zunächst Chemie und wechselte später zur Medizinischen Fakultät in Posen über, wo ich 1966 das Physikum bestand. 1969 wanderte ich als Spätaussiedler in die Bundesrepublik Deutschland aus.

1972 erhielt ich die Zulassung zum weiteren Studium an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf, wo ich 1976 das Staatsexamen ablegte.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in der St. Lukas-Klinik, Solingen-Ohligs, wo ich anschließend bis Oktober 1979 auch als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung tätig war.

Von Oktober 1979 bis Juni 1982 war ich als Stationsarzt auf der Inneren Abteilung des St. Martinus-Krankenhauses, Langenfeld-Richrath, und habe am 1. Juli 1982 eine Arztpraxis in Düsseldorf-Benrath übernommen.

Düsseldorf, den 7. September 1982